Aus der Universitätskinderklinik Basel
Direktor: Prof. Dr. A. Hottinger

Fälle von familiärer Methämoglobinämie aus zwei Sippen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

István Bódis
von Budapest

1962

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

19 63

VERLAG VON S. KARGER IN BASEL

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. A. Hottinger

Tag der Promotion: 6. Juli 1962

Sonderdruck aus «Annales Paediatrici» Vol. 201, No. 6 (1963)

Die idiopathische familiäre Methämoglobinämie (IFM) ist eine seltene Form der kongenitalen Zyanose. Als Ursache wird ein erblicher Defekt des reduzierenden Enzymsystems der Erythrozyten, das Methämoglobin in Oxyhämoglobin überführt, angenommen, wobei der Methämoglobinwert des Blutes ansteigt. Das charakteristische Symptom der Erkrankung besteht in einer blaugräulichen Zyanose der Haut und Schleimhäute. Die Patienten sind im allgemeinen beschwerdefrei. Die Prognose ist gut, die Lebenserwartung nicht beeinträchtigt.

In der deutschsprachigen Literatur sind bis jetzt 7 Fälle von IFM im Kindesalter beschrieben worden. Über IFM in der Neugeborenenperiode sind in der Weltliteratur nur 3 Mitteilungen erschienen. Unsere Beobachtungen beziehen sich auf 9 Fälle in 2 miteinander nicht verwandten Familien. Der vorliegende kasuistische Beitrag wird auch im Hinblick auf die häufigen Fehldiagnosen (kongenitaler Herzfehler) veröffentlicht.

Eigene Fälle

Familie A

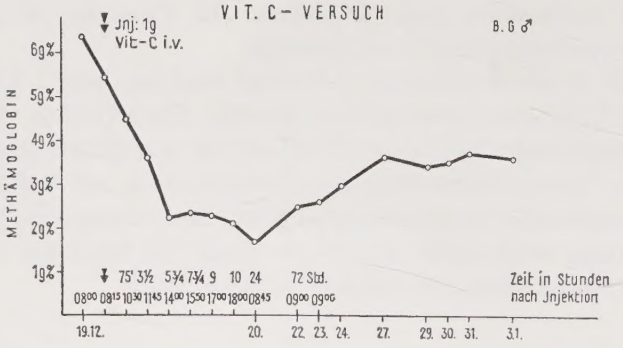
Fall A/1. B., Giulio. Der 1 Tag alte Neugeborene wurde wegen Zyanose unklarer Genese vom kantonalen Frauenspital zu uns verlegt. Die Schwangerschaft war normal verlaufen. Die Geburt erfolgte 6 Tage nach dem Termin, außer einer Nabelschnurumschlingung war sie komplikationslos. Geburtsgewicht: 4450 g. Beim Eintritt fiel eine gräuliche, generalisierte Zyanose der Haut und der Schleimhäute auf. Außerdem hatte die Haut einen leicht gelblichen Ton und die Skleren waren ikterisch. Herztöne laut, keine Geräusche,

Femoralpuls beidseits positiv, Atmung regelmäßig, nicht beschleunigt, über den Lungen keine RG. — *Laborbefunde:* Bilirubin 15 mg% (direkt 35%), Blutbild unauffällig, keine Anämie. Plättchen 155 000, Retikulozyten 50‰, Blutgruppe 0, Rh negativ, MN und Duffy positiv, Kell negativ, direkt Coombs negativ, Blutgruppe der Mutter Rh positiv, Duffy und Kell positiv. Thoraxröntgen: Thymushyperplasie, normale Herzkonfiguration. EKG: Sinusrhythmus, Steiltyp. Oszillometrie normal.

Verlauf: Das Bilirubin erreichte am 3. Lebenstag den Höchstwert von 20 mg%, danach erfolgte ein spontaner Abfall. Da eine Blutgruppen- bzw. Rh-Inkompatibilität nicht bestand, haben wir nach anderen Ursachen der Hyperbilirubinämie gesucht. Die Nabelschnurumschlingung bei der Geburt sowie der pathologische Hippursäuretest und der leicht erhöhte Thymolwert lassen auf eine physiologische Unterfunktion oder vielleicht auf eine anoxämische Leberschädigung schließen. Weitere Untersuchungen: Blutzucker 90 mg%, Serum-Eisen 100 γ%, Takata negativ, Gesamt-Eiweiß 4,75 g %, Elektrophorese normal, Osmotische Resistenz anfänglich vermindert, später normal, Knochenmark: Zellarmes Mark, schwache Erythropoese, Stuhluntersuchung und Rachenabstrich bakteriologisch oB. Stuhl virologisch und chemisch oB. Augenfundus etwas blau. Entwicklungsquotient 180.

TABELLE I

Abfall der Methämoglobinkonzentration im Vollblut bei dem neugeborenen Patient B. G. von der Familie A



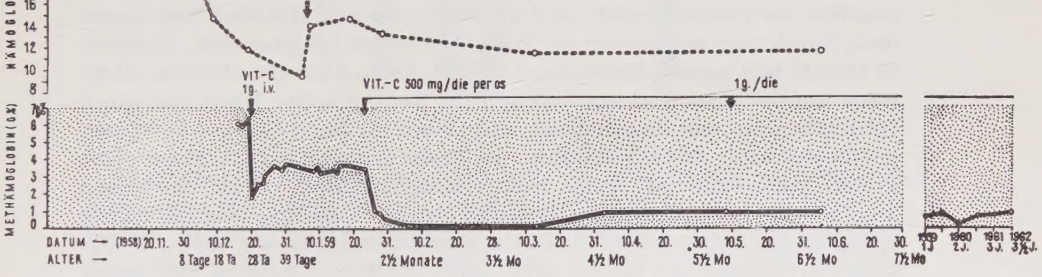
Ein kongenitales Vitium als Ursache der Zyanose konnte mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Es war auffallend, daß sich die Zyanose unter Sauerstoffzufuhr in keiner Weise veränderte. Die genaue Anamnese ergab, daß ein Vetter und ein Onkel der Mutter seit der Geburt ebenfalls graue Hautfarbe und blaue Lippen haben, worauf wir die Vermutungsdiagnose einer familiären Methämoglobinämie stellten. Die entsprechende Untersuchung ergab tatsächlich 6,1 g% Methämoglobin. Der Methämoglobin-Rückbildungstest zeigte deutlich verminderte Methämoglobin-Rückbildung bei Verwendung von Glukose, Galaktose, Laktose als Substrat. Auch die Spontanrückbildung ohne Substrat war

deutlich langsamer als bei einem gesunden Kontrollkind. Bei Verwendung von Methylenblau + Glukose als Substrat ist die Methämoglobin-Rückbildung praktisch normal. Der Fötalhämoglobinwert war mit 65% stark pathologisch, es zeigte sich aber, daß das Methämoglobin die Bestimmung des Fötalhämoglobinwertes verfälscht. Der Vitamin C-Gehalt des Blutes unseres kleinen Patienten lag unter 1 mg% (normal ca. 2,5 mg%). Wir haben dem Kind 1 g Vitamin C intravenös gespritzt, worauf innert 20 Minuten eine deutliche Aufhellung des bisher gräulichen Hautkolorits eintrat. Lippen und Mundschleimhaut wurden rosig, gleichzeitig sank der Wert des Methämoglobins ab (siehe Tab. I).

Das Kind steht seither ständig unter der Behandlung mit anfänglich 500 mg, später 1,0 g Vitamin C täglich. Mit dieser Therapie hat das Kind eine normale Hautfarbe und der Methämoglobinwert hält sich stets unter 1 g% (Tab. II).

TABELLE II

Hämoglobin- und Methämoglobinkonzentration im Vollblut bei dem Säugling der Familie A mit IFM unter peroraler Behandlung mit 1/2–1 g Vitamin C täglich



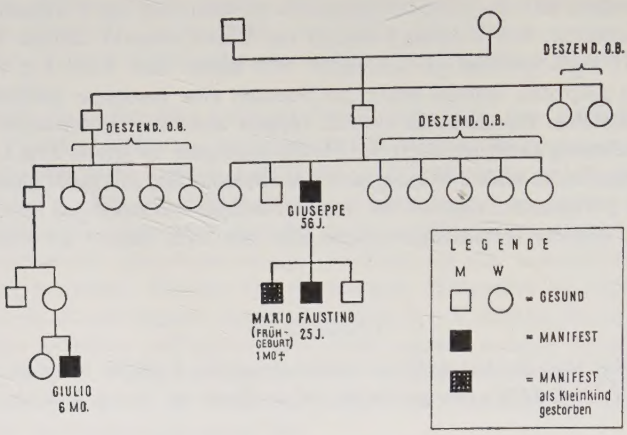
Die Eltern des Kindes sind Italiener. Wir konnten bei ihnen und der Schwester des Patienten kein Methämoglobin nachweisen. Der Methämoglobin-Rückbildungstest bei der Mutter zeigte aber eine verzögerte Rückbildung mit Glukose und mit Methylenblau. Bei Verwendung von Methylenblau + Glukose als Substrat war die Methämoglobin-Rückbildung praktisch normal.

Es war uns möglich, weitere Familienangehörige dieser Sippe in Italien aufzusuchen und ihr Blut 2–3 Tage nach der Entnahme im Basler Kinderspital zu untersuchen. Tab. III zeigt den Stammbaum der Familie A, von der wir 88 Glieder erfaßt haben. Wie aus dieser Zusammenstellung hervorgeht, sind noch 3 weitere Glieder der Familie von dieser Krankheit befallen.

Fall A/2. Mario war eine Frühgeburt von 1,5 kg und ist mit 1 Monat angeblich an einer Aspiration gestorben. Der Hausarzt konnte keinen Herzfehler feststellen. Wir hatten Gelegenheit, die beiden anderen Verwandten des Patienten zu untersuchen.

TABELLE III

Stammbaum der Familie A mit IFM



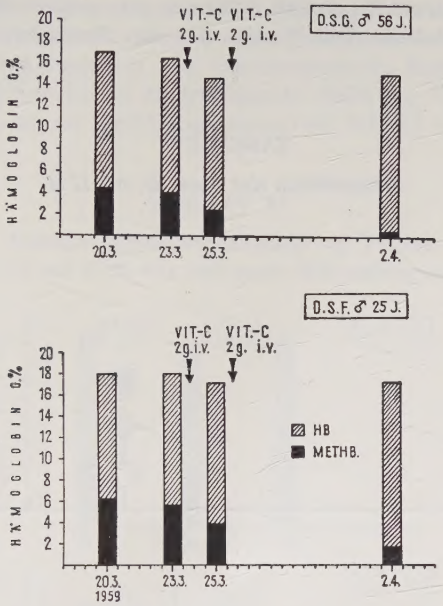
Fall A/3. D. S. Giuseppe, 56 J. *Anamnese:* Schwangerschaft o. B. Hausgeburt, angeblich am Termin. Gewicht ca. 4 kg (nicht gewogen). Das Kind kam zyanotisch, jedoch nicht asphyktisch zur Welt. Die Zyanose blieb bestehen. Es wurde 13 Monate lang gestillt. Entwicklung normal. Keine Kinderkrankheiten. Abgesehen von der Zyanose unterschied sich das Kind in keiner Weise von seinen Spielkameraden, war nie auffallend müde. Die blaue Hautfarbe war im Winter jeweils besonders deutlich zu sehen. Als Soldat hatte er mit 21 Jahren einen Typhus abdominalis und wurde nach 4 Monaten Dienst «wegen der blauen Hautfarbe als Herzkranker» ausgemustert. Der heute 56jährige war nie schwer krank. In den letzten 5 Jahren leidet er aber besonders beim feuchten Wetter häufig an Atemnot und Husten. Seine Arbeit als Maurer kann er voll leisten, wobei er zum Arbeitsplatz bis zu 10 km per Fahrrad zurücklegen muß.

Status: Asthenischer Habitus. Hautfarbe besonders im Gesicht und an den Ohren blau, Schleimhäute ebenfalls zyanotisch. Faßförmiger Thorax, geringe Atemexkursionen, Zwerchfelltiefstand, hypersonorer Klopfschall, abgeschwächtes Atemgeräusch, verlängertes Exspirium, diffuses Giemen und Pfeifen. Herztöne leise, keine Geräusche, keine Trommelschlegelfinger. Milz und Leber nicht palpabel, Puls 64, regelmäßig. Normale Reflexe.

Blutuntersuchungen: Serum-Bilirubin 0,95 mg%, Takata (+), Thymol 4,6 E, Weltmann 6, Methämoglobin 4,49 bzw. 4,62 g%, Hb 17 g%. Der Versuch, das Methämoglobin-Rückbildungsvermögen zu bestimmen, ist wegen der zu langen Transportzeit mißlungen. Die Hämoglobin- bzw. Methämoglobinwerte vor und nach Vitamin C-Therapie sind in Tab. IV zusammengestellt. Daraus geht hervor, daß es erst nach der 2. i.v.-Vitaminapplikation zu einem deutlichen Methämoglobin-Abfall kam. Möglicherweise war die bei der ersten Injektion verwendete Vitamin C-Menge von 2 g ungenügend. Da die Patienten zerstreut in verschiedenen Bergdörfern leben, konnten die Untersuchngen leider nicht in regelmäßigen Abständen vorgenommen werden.

TABELLE IV

Hämoglobin- und Methämoglobinkonzentration im Vollblut von 2 Patienten der Familie A mit IFM vor und nach Behandlung mit Vitamin C



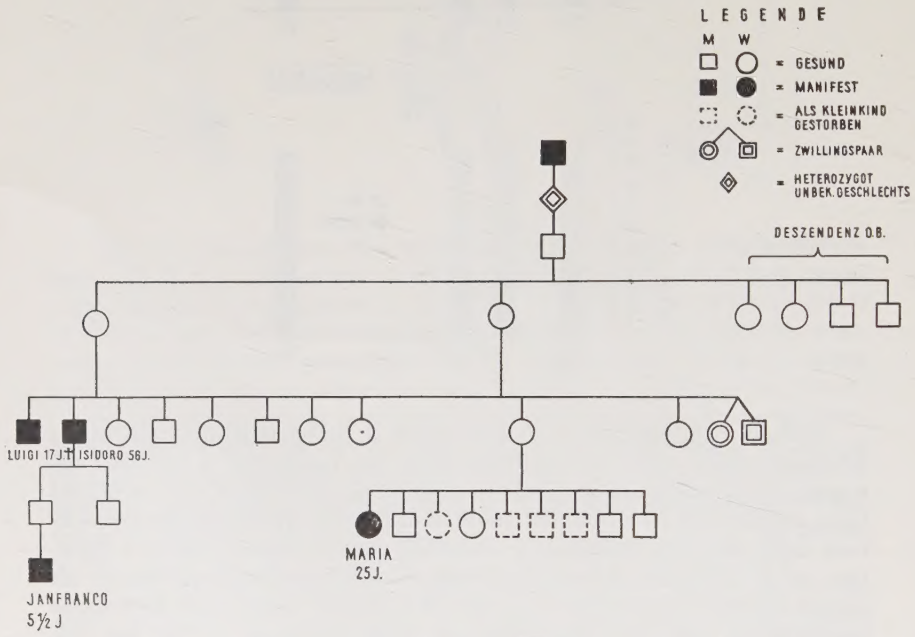
Fall A/4. D. S., Faustino, 25 J., Sohn des D. S., Giuseppe (Fall 3). *Anamnese:* Schwangerschaft verlief normal, Hausgeburt am Termin, ca. 4 kg (nicht gewogen). Das Kind hat nach der Geburt sofort geschrien, hatte aber auffallend blaue Lippen und eine bläuliche Hautfarbe. Normale frühkindliche Entwicklung. Keine abnorme Müdigkeit. Krankheiten: mit 6 J. Morbilli, mit 15 J. Hepatitis, mit 21 J. Typhus abdominalis, wobei das EKG und das Herz-Röntgen als normal beurteilt wurden. Im Alter von 25 J. war er wegen eines Exanthems hospitalisiert. EKG und Thorax-Röntgen fielen wiederum normal aus. Die Aetiologie der Zyanose konnte aber auch damals nicht aufgedeckt werden; man brachte sie lediglich mit der Blausucht des Vaters in Zusammenhang. Er fühlt sich vollkommen beschwerdefrei, arbeitet ebenfalls als Maurer. — *Status:* Asthenischer Habitus. Haut und Schleimhäute blau, keine Dyspnoe, keine Trommelschlegelfinger, kein Ikterus. Puls 68/min, regelmäßig gut gefüllt. Herz auskultatorisch und perkutorisch o. B. Lungen ebenfalls unauffällig. Leber und Milz nicht palpabel. Normaler Reflexstatus. Blutlaborbefunde: Serum-Bilirubin 2,28 mg%, Thymol 5,9 E. Takata negativ, Weltmann weniger als 5 E, Methämoglobin 6,29 bzw. 6,14 g%. Der Methämoglobin-Rückbildungstest wie beim Fall 3 nicht gelungen. Die Methämoglobinwerte vor und nach Vitamin C-Injektionen sind ebenfalls in Tab. IV zusammengestellt. (Prinzipiell der gleiche Effekt wie beim Fall 3). Bei den 2 Gliedern dieser Familie soll die regelmäßige Vitamintherapie nach den uns zukommenden Berichten zu einer andauernden

Normalisierung der Hautfarbe geführt haben. Die Untersuchungen bei den nächsten Verwandten ergaben keine Methämoglobinämie.

Durch einen glücklichen Zufall erfuhren wir von Angehörigen dieser Sippe, daß es in einer benachbarten Ortschaft noch eine weitere blaue Familie gäbe. Tatsächlich handelte es sich dabei um eine weitere Sippe mit 5 Fällen von Methämoglobinämie. Tab. V zeigt uns den Stammbaum dieser zweiten Familie.

TABELLE V

Stammbaum der Fam. B mit IFM



Wir konnten in 7 Generationen 145 Glieder dieser Familie erfassen und die Krankheit verfolgen. Eine Blutsverwandtschaft zwischen dieser und der oben beschriebenen Sippe konnte nicht eruiert werden.

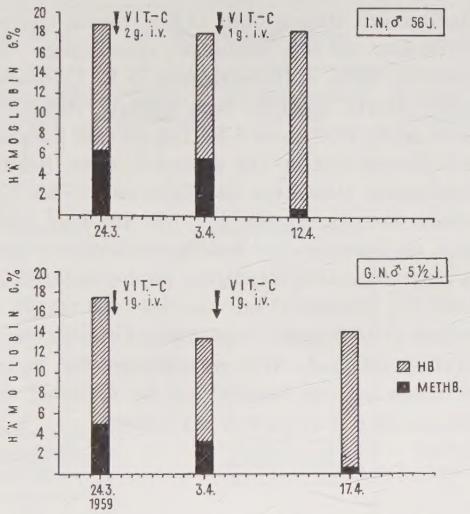
Fall B/1. N. Luigi ist mit 7 Jahren an spanischer Grippe gestorben. Das Kind war seit der Geburt blau, fühlte sich aber dabei immer wohl.

Fall B/2. Von diesem Vorfahren wissen wir nur, daß er in der Gegend als der «blaue Mann» bekannt war und daß er sich zeitlebens wohlgefühlt und dabei ein hohes Alter erreicht haben soll. Die restlichen 3 mit dieser Krankheit befallenen Glieder dieser Sippe konnten wir selbst untersuchen.

Fall B/3. N. Isidoro, 56 J. *Anamnese:* Schwangerschaft und Geburt angeblich normal. Seit der Geburt blaue Hautfarbe. Entwicklung normal, keine Kinderkrankheiten, war nie krank. Er arbeitet als Holzfäller «wie ein Junger». *Status:* Haut und Schleimhäute blau. Auffallend blau sind Backen, Nase, Ohren. Puls 74/Min., regelmäßig und gut gefüllt. Athletische Konstitution. Lungen, Herz o. B. Kein Herzgeräusch, keine Trommelschlegelfinger. Milz, Leber nicht palpabel. Normaler Reflexstatus. Die Untersuchung des Blutes ergab 18,8 g% Hämoglobin und davon 6,5 g% Methämoglobin. Nach der Verabreichung von 3 g Vitamin C i.v. sank der Methämoglobinwert auf 0,85 g% (siehe Tabelle VI).

TABELLE VI

Hämoglobin- und Methämoglobinkonzentration im Vollblut von 2 Patienten der Fam. B mit IFM, vor und nach Behandlung mit Vit. C



Fall B/4. N. Gianfranco, 5½ J. *Anamnese:* Schwangerschaft o. B. Hausgeburt ca. 4 kg. (nicht gewogen). Das Kind ist seit der Geburt blau. Kopflage, keine Nabelschnurumschlingung. Das Kind hat aber erst ca. nach einer Stunde geschrien (blaue Asphyxie?). Von 3 bis 6 Monaten viel Erbrechen, Gewichtsstillstand. Arzt konnte nichts feststellen. Erste Zähne mit 1 Jahr, Gehen mit 1½ Jahr, keine Kinderkrankheiten. *Status:* mageres Kind, scheint altersgemäß entwickelt zu sein. Haut und Schleimhäute blau. Herz und Lungen o. B. Keine Dyspnoe. Leber und Milz nicht vergrößert. Normales Reflexbild, Tonsillenhypertrophie, keine Beläge. Puls 94/Min., gut gefüllt. Die Blutentnahme ergab 17,4 g% Hämoglobin, davon 4,38 g% Methämoglobin. Wir gaben dem Knaben 2 × 1 g Vitamin C i.v., worauf ein Methämoglobin-Abfall auf 0,72 g% erfolgte.

Fall B/5. T. Maria, 25 J. Da dieses Fräulein in der Schweiz arbeitete, war es uns möglich, sie im Kinderspital Basel zu untersuchen. *Anamnese:* Die

Patientin ist das erste Kind von 9 Kindern. Die Schwangerschaft verlief normal. Hausgeburt mit Zange, «da das Kind zu groß war». Ca. 5 kg schwer (nicht gewogen). Keine Brusternährung, bekam bis ca. 8—9 Monaten 1/2 Kuhmilch, keine Ziegenmilch. Seit der Geburt immer etwas blau. Freies Gehen im Alter von 2 Jahren. Sprechen mit 3 Jahren. Keine Kinderkrankheiten. Mit 6 Jahren wurde sie wegen der blauen Farbe von einem Arzt untersucht, der aber nichts Besonderes feststellen konnte. Pat. arbeitete jahrelang in einer Leinenfabrik als Hilfsarbeiterin. Die Arbeit kann sie ohne Schwierigkeiten verrichten, fühlt sich gesund. Nach ihren Aussagen soll ihre blaue Farbe im Winter stärker sein als im Sommer. *Status:* Asthenischer Habitus, mäßige graubläuliche Hautfarbe des Gesichtes, am übrigen Körper viel weniger ausgeprägt. Mundschleimhaut blau. Herz o. B. Keine Herzgeräusche, Femoralpuls bds. positiv. Leber und Milz nicht vergrößert. Normales Reflexbild. Rachen: Uvula fissa, sonst o. B. Puls regelmäßig, gut gefüllt, 70/Min. Blutdruck 120/85. Befunde: Thorax-Rö: Normale Herzkonfiguration, EKG: Sinusrhythmus, Steiltyp. Augenfundus o. B. Blutbild: Hämoglobin 12,8 g, Erythrozyten 4,14 Mill., Reticulozyten 20‰, Plättchen 162 000. Blutungs-, Gerinnungs- und Prothrombinzeit normal. Leucocyten 6055, Differenzierung o. B. Urinstatus normal, Blutgruppe: A Rh positiv, Duffy negativ, Kell positiv. Direkt Coombs negativ, Serum-Bilirubin 0,66 mg%, Weltmann 6 E. Takata und Cadmium spur. Serum-Eisen 168 gamma%. Serum-Kupfer 124 gamma%. Osm. Resistenz: Beginn der Hämolyse: 39, vollständige Hämolyse 33 (Kontroll 45—35). Natrium, Kalium, Gesamteiweiß normal. Methämoglobin 1,35 g%. Im Blut und Plasma konnte man kein Vitamin C nachweisen. Der Intelligenzquotient nach Wechsler-Bellevue ergab 95, was einer normalen Intelligenz an der unteren Grenze entspricht. Die Patientin erhielt 2 g Vitamin C i.v. Anschließend wurde der Methämoglobinwert im Blut während 48 Stunden regelmäßig kontrolliert, wobei die Methämoglobinämie auf 0,45 g% sank. Wir verordneten der Patientin täglich 1 g Vitamin C. Leider haben wir den Kontakt mit ihr verloren; sie ist nach Italien zurückgekehrt und soll sich dort verheiratet haben.

Diskussion

Allgemeine Physiologie des Methämoglobinstoffwechsels.

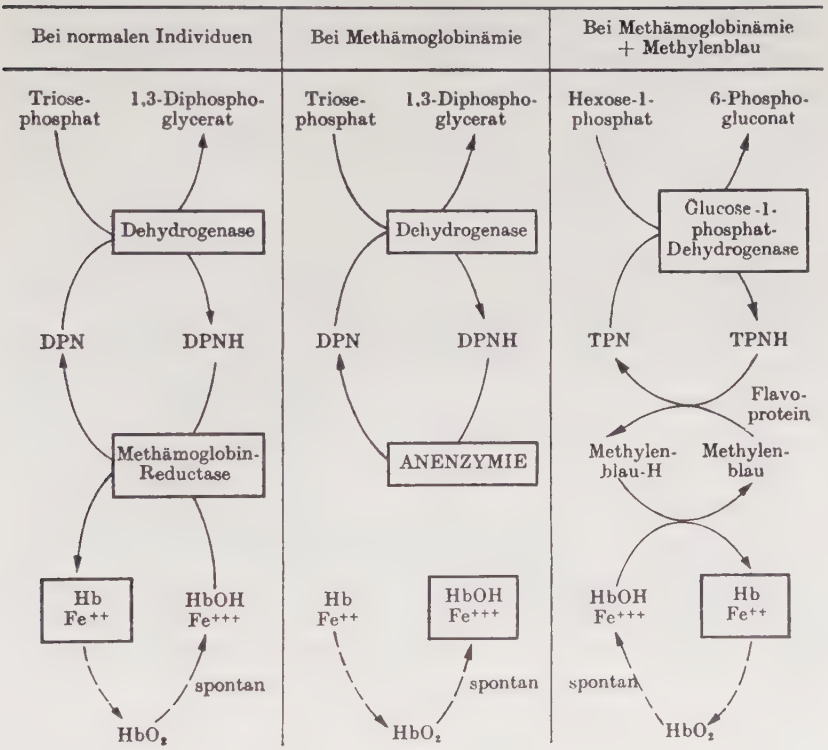
Methämoglobin (HbOH) entsteht unter dem Einfluß oxydierender Substanzen aus Hämoglobin (Hb). Es enthält zum Unterschied von Hb mit zweiwertigem Fe^{++}, ein dreiwertiges Fe^{+++}. Auch unter normalen physiologischen Bedingungen werden dauernd gewisse Mengen Methämoglobin gebildet. Die Erythrozyten verfügen über ein Enzymsystem, das durch Reduktion des gebildeten Methämoglobins den Organismus vor einer Anhäufung von Methämoglobin schützt. Normalerweise überwiegen die reduzierenden enzymatischen Vorgänge. *Warburg* et al. haben nachge-

wiesen, daß in diesem Erythrozyten-Enzymsystem für die Methämoglobin-Reduktion ein «Zwischenferment» (Diaphorase-Coenzym Faktor I-Methämoglobin-Reduktase) und DPNH als Coenzym wichtig sind.

Nach *Richterich* sind zwar zahlreiche Einzelprobleme in bezug auf das methämoglobinreduzierende multikatalytische System ungelöst, doch muß die Darstellung auf *Tab. VII* als wahrscheinlich gültig angesehen werden.

TABELLE VII

(Aus dem Buch: Richterich, Enzymopathologie Seite 160, Springer-Verlag 1958)



Während der in den Erythrozyten ablaufenden Glykolyse wird zunächst DPN reduziert. Zwischen dem DPN und dem Methämoglobin ist jedoch noch das «Zwischenferment» eingeschaltet, das direkt an der Reduktion beteiligt ist.

Aetiologie der IFM.

Die Untersuchungen von *Eder, Barcroft* und *Gibson* haben gezeigt, daß die fehlerhafte, bzw. verminderte Reduktion des normal gebildeten Methämoglobin (Methb) infolge eines erblichen Defektes des reduzierenden Enzymsystems der Erythrozyten, die Ursache der IFM ist. *Eder* hat einem Gesunden und einem IFM-Kranken 0,5 g Natriumnitrit injiziert und dadurch auch beim Gesunden eine Methämoglobinämie von 2,5 g% erzeugen können. Während bei diesem die Methb-Konzentration bereits nach 3 Stunden wieder um die Hälfte abgesunken war, betrug der Methb-Wert beim IFM-Patienten noch nach 7 Stunden bedeutend weniger als die Hälfte. *Barcroft* kommt in seinen Amylnitritversuchen zu ähnlichen Resultaten, wobei er als Erklärung für diesen Unterschied in der Methb-Rückbildung bereits einen Mangel einer spezifischen enzymatischen Aktivität der Erythrozyten bei dem IFM-Patienten annahm. *Barcroft* konnte übrigens bereits zeigen, daß Glukosezusatz zu keiner Beschleunigung der Methb-Rückbildung bei den Erythrozyten von IFM-Patienten führt, woraus er den Schluß zog, daß die Ursache der ungenügenden Meth-Rückbildung voraussichtlich nicht in einer ungenügenden Glykolyse zu suchen sei. Schließlich gelang *Gibson* der direkte Nachweis, daß es sich bei den Patienten mit IFM tatsächlich um einen angeborenen Mangel an Methb-Reduktase handelt. Es sei hier erwähnt, daß es neben der hereditären Methämoglobinämie, die ihre Ursache in einem Mangel an Methb-Reduktase hat, noch eine andere Form der Methämoglobinämie gibt, bei welcher ein abnormes Hämoglobinmolekül gefunden worden ist, das Hämoglobin-M, mit übrigens völlig normalen Enzymleistungen in bezug auf die Methämoglobin-Rückbildung. *Hoerlein* et al. ist sogar der Ansicht, daß alle dominant vererbten Methb-Fälle zur Gruppe der Hämoglobinopathien gehören, während sich die hereditäre Methämoglobinämie infolge Enzymmangel rezessiv vererbt.

Einteilung der verschiedenen Methämoglobinämien

Neben den idiopathischen, familiären, hereditären Formen der Methämoglobinämien sind die viel häufiger vorkommenden, die sog. toxischen Formen bekannt. Im folgenden haben wir ver-

sucht, nach der Aetiologie die verschiedenen Formen der Methämoglobinämien einzuteilen.

A. Exogen-bedingte Methämoglobinämien.

In diesen Fällen gelangen von außen Hämoglobin-oxydierende Substanzen in zu großen Mengen in den Organismus, sei es peroral, percutan oder per inhalationem.

1. *Perorale Intoxikationen.*

a) Medikamentös: Nitrite, Chlorate, Permanganat, Plasmochin, Nitrobenzol, Pyrogallol, Phenylhydrazin, Bismutsubnitrat, Methylenblau (in großen Mengen), Ammoniumnitrat.

b) Alimentäre Nitratmethämoglobinämie: *Bodo, O. Saxl, Thal* u. a. Das Krankheitsbild kommt ausschließlich bei Säuglingen vor, bedingt durch Brunnenwasser mit hohem Nitrat- und Nitritgehalt.

2. *Percutan und per inhalationem.*

So gelangen die Benzol-, Nitro- und Amidoverbindungen in den Organismus.

a) Gewerbeintoxikationen (Farb-, Textil-, Kautschuk-, Pelz-, pharmazeutische Industrie).

b) Percutan bei Säuglingen durch Verwendung von anilinfarbenhaltigen Windeln (*Ferrant*), durch Verwendung von Teer-Benzocaine-Salben (*Goluboff*).

B. Endogen-bedingte Methämoglobinämien.

1. M-Hämoglobinopathie.
2. Methämoglobinämien infolge eines Enzymmangels.
3. Selten führt die Vermehrung der nitrifizierenden Bakterien zu Methämoglobinämie: Achlorhydrie, Obstipation, Enterocolitis.

Häufigkeit der familiären Formen

Während die erworbenen Methämoglobinämien nicht so selten sind, gehören die «idiopathischen», familiären, hereditären Formen zu den Raritäten. *Codounis* und die meisten Autoren meinen, daß der Erbgang dominant ist. Bei unseren beiden Familien ist eine unregelmäßige Dominanz feststellbar. Bei unserer früheren Beobachtung (*Szanto-Bódis*) sowie bei den Fällen von *Barcroft,*

Scott, Gibson, Fono, Hermann, Hitzenberger, Betke et al. u. a., scheint der Erbgang rezessiv zu sein. Die Zahl der publizierten Fälle beträgt etwa 120.

Die erste Beobachtung von «idiopathischer Cyanose» wurde von *François* 1844 mitgeteilt. Die meisten Fälle hat *Codounis in* Griechenland zusammengestellt. Interessant ist eine Mitteilung von *Scott* et al., der von einer IFM unter Eskimos und Indianern in Alaska berichtet. Die Autoren stellen bei einer Gesamtpopulation von nur 20 000 Menschen die erstaunlich große Zahl von 15 Fällen an IFM Erkrankten fest. Die Erkrankten gehören 9 Familien an, von denen allerdings 4 Familien weitläufig miteinander verwandt sind. In der deutschsprachigen Literatur sind bis jetzt nur 7 Fälle beschrieben worden. Über Methämoglobinämie im Säuglingsalter haben 3 Autoren berichet.

Interessant ist die Mitteilung von *Dine* über 2 Geschwister mit IFM. Beim 2. Kind waren wegen Hyperbilirubinämie 3 Austauschtransfusionen erforderlich. Im letzten Fall war es bekannt, daß der Bruder des Neugeborenen an Methämoglobinämie litt, deshalb erhielt der Säugling sofort nach der Geburt 1,1 ml. Methylenblau in die Nabelvene. Die Ursache der Hyperbilirubinämie bei diesem Fall blieb ungeklärt. Eine ABO-, Rh- und Kellinkompatibilität wurde ausgeschlossen.

Symptomatologie der IFM

Die Patienten sind trotz ihrer Cyanose im allgemeinen beschwerdefrei. Das Methb kann jedoch den Organismus gelegentlich durch die bestehende Hypoxämie schädigen. Deshalb können die Patienten über Müdigkeit, Kopfweh, Dyspnoe, Brustbeklemmung, Herzklopfen und Schwindel klagen. Außer der Zyanose können noch folgende Befunde erhoben werden: Tachypnoe, Tachykardie, Polyglobulie, evtl. leichte Erhöhung des Bilirubinwertes im Serum und Hypothermie. Diese schweren Symptome treten aber erst bei Methb-Werten von über 40% auf. Unter 20 bis 30% Methb sind die Pat. stets beschwerdefrei. Patienten mit Entwicklungsrückstand sind selten. Sogar schwere Arbeit und aktiver Sport werden oft ohne Beschwerden ertragen. *Drought*'s Patient war Hockeyspieler, derjenige von *Fono* ein Schwimmwettkämpfer.

Diagnose und Differentialdiagnose

Wie schon erwähnt, ist das Kardinalsymptom der IFM eine von der Geburt an bestehende, durch Sauerstoffzufuhr nicht beeinflußbare blau-gräuliche Zyanose der Haut und Schleimhäute. Bei der Zyanose handelt es sich meistens um die Folge einer Abnahme der O_2-Sättigung des Blutes. Dabei tritt eine Zyanose auf, sobald mindestens 5 g Hämoglobin in reduzierter Form vorliegen. Dafür kommen ätiologisch folgende wichtige Möglichkeiten in Frage: Erhöhter Hämoglobingehalt des Blutes (Cong. Polycythämie, Reduktion der respiratorischen Oberfläche (Pneumopathien), die Sauerstoffresorbierende Kapazität der Gewebe nimmt zu (hohes Fieber, verlangsamte periph. Zirkulation), Arteriovenöse Shunts (cong. Vitien), Gasvergiftungen, Hämoglobinopathien. Bei Neugeborenen und Säuglingen nehmen die Obturation der Atemwege (Aspiration während der Geburt) und die Kompression der oberen Luftwege (cong. Struma), einen wichtigen Platz ein.

Die IFM wird am häufigsten mit einem angeborenen Herzfehler verwechselt, da die Zyanose bei beiden Krankheiten sofort oder kurz nach der Geburt auftritt und das ganze Leben lang anhält. Die dauernde Hypoxämie kann zu einer kompensatorischen Erhöhung des Herzminutenvolumens führen. Im EKG können deshalb Zeichen einer Herzhypertrophie auftreten (*Graybel*) sowie eine Veränderung der Herzform im Rö-Bild. Bisher wurde erst ein Fall bekannt, bei welchem neben der IFM noch ein congenitales Vitium (Tricuspidalatresie) festgestellt werden konnte. Eine sorgfältige Anamnese und Untersuchung gestatten die Differenzierung dieser beiden Krankheitsbilder ohne weiteres. IFM-Kranke halten oft ihre Zyanose lediglich für einen Schönheitsfehler und fühlen sich meistens ganz gesund. Trommelschlegelfinger treten nie auf. Die Zyanose ist im Winter ausgesprochener (Mangel an Vitamin C?, erhöhter O_2-Bedarf?). Im Gegensatz zur blauen Zyanose der Patienten mit congenitalen Vitien sind Gesicht und Schleimhäute der IFM-Kranken bläulich-grau bis schmutzig grau. Im schokoladefarbenen Blut der Patienten ist Methb qualitativ und quantitativ nachweisbar. Eine Hämoglobinopathie muß ausgeschlossen werden. Eine Hilfe bei der Diagnose kann die Bestimmung des Vitamin-C-Gehaltes im Blut sein. Nach *Eder* enthält das Blut der IFM-Patienten durchschnittlich 0,25 mg%

Vitamin C und entspricht somit 1/10 des normalen Vitamin-C-Gehaltes. Die Ursache dieser Hypovitaminose ist, daß der Organismus versucht, mit Hilfe der reduzierenden Eigenschaft des Vitamin C die Dysfunktion der Enzyme zu kompensieren. Für die Diagnose IFM spricht auch eine familiäre Häufung. Differentialdiagnostisch wichtig ist, daß sich die IFM durch Sauerstoffzufuhr nicht beeinflussen läßt.

Therapie

Diese besteht in der kontinuierlichen Verabreichung von reduzierenden Substanzen: Vitamin C oder Methylenblau. Die Wirkung des Vitamin C scheint auf einer direkten Reduktion des Methämoglobins zu beruhen. Der Wirkungsmethanismus des Methylenblaus ist noch ungeklärt. Diese Medikation behebt die Zyanose und die evtl. subjektiven Beschwerden. Eine Überdosierung mit Vitamin C ist nicht wahrscheinlich, denn die Niere verhält sich dem Vitamin C gegenüber gleich wie gegenüber dem Zucker: Konzentrationen unter dem Schwellenwert werden retiniert, solche darüber ausgeschieden. Die Dosierung muß individuell erfolgen und dem jeweiligen Methb-Wert angepaßt werden. Im allgemeinen behebt ½ bis 1 g Vitamin C täglich die Zyanose, und der Methb-Wert des Blutes bleibt um 1 g%. Mit der Verabreichung von Methylenblau kann man noch eine größere Senkung des Methb-Wertes erreichen. Absetzen der Therapie führt die Zyanose in 1–2 Wochen wieder herbei.

Prognose

Die Lebenserwartung der IFM-Patienten scheint nicht beeinträchtigt zu sein. Wie erwähnt kommen bei Werten über 40% Methb selten Schäden durch eine Hypoxämie vor. Beachtenswert ist der Fall *Körvers,* wo zwei Geschwister eines an Methämoglobinämie erkrankten Kindes am 10. Lebenstag sehr wahrscheinlich an derselben Krankheit gestorben sind. Wegen dieser Beobachtung rät der Autor hinsichtlich der Prognose im ersten Trimenon zu einer gewissen Vorsicht.

Der Vitamin C-Gehalt des Blutes wurde von der Firma Hoffmann-La Roche in Basel bestimmt. Diese Firma stellt den Patienten die nötige Menge Vitamin C (Redoxon) in Italien freundlicherweise unentgeltlich zur Verfügung.

Zu besonderem Dank sind wir Herrn Prof. *A. Hottinger* verpflichtet, der die Reise und die Untersuchungen in Italien ermöglicht hat. Die Herren *Da Sois Carlo,* Lehrer, und *de Marchi Mario,* Dr. med., waren in verdankenswerter Weise bei unserer Arbeit in Italien behilflich.

Zusammenfassung

Es wird ein Fall von «idiopathischer, familiärer Methämoglobinämie» (IFM) bei einem Neugeborenen (italienischer Herkunft) beschrieben. In seiner Sippe und in einer zweiten, mit dieser Sippe nicht verwandten Familie konnten wir bei 7 von 14 untersuchten Personen die Diagnose IFM, bei 2 früher Verstorbenen die Vermutungsdiagnose IFM stellen. Sämtliche mit dieser Krankheit befallenen Glieder beider Familien waren von Geburt an blau, fühlen sich aber dabei gesund.

Die Pathogenese dieser Erkrankung wird diskutiert. Als Ursache wird ein Mangel an Methämoglobin-Reduktase der Erythrozyten angenommen. Die Methämoglobinämie konnte bei allen Erkrankten durch Verabreichung von Vitamin C auf Werte unter 1 g% reduziert werden; parallel verschwand dazu die Zyanose. Die IFM hat im allgemeinen eine gute Prognose. Sie kann gerade bei Neugeborenen gewisse differentialdiagnostische Schwierigkeiten gegenüber Zyanose infolge angeborenem Herzfehler verursachen. Bei allen Zyanosen unklarer Genese muß an die Möglichkeit eines Methämoglobin-Reduktase-Mangels oder an eine M-Hämoglobinopathie gedacht werden.

Abstract

There were 4 cases in family A and 5 affected members of family B, both of Italian origin.

Case A/1 was a one-day-old infant who had been admitted to hospital because of severe cyanosis of unknown aetiology. Investigation of his blood showed a methaemoglobinaemia of 6.1 g%.

A study of 88 members of this family revealed 3 more cases. In one of them who had died in infancy the diagnosis could only be made in retrospect; the two others were a man 56 years old and his son aged 25 years. Both of them had had cyanosis since birth and methaemoglobinaemia of 4.5 g and 6.2 g per cent respectively.

In family B the disease was found in 3 members, an adult male aged 56 years, a boy aged 5½ years and in a young woman of 25 years, and assumed in two further relations who had also been "blue" from birth until death. All the cases, although cyanosed, did not show any signs of illhealth and their condition was compatible with relative well being and normal activity.

It was postulated that the cause of the methaemoglobinaemia was a deficiency of methaemoglobin reductase in the red cells. The mode of inheritance seemed to be one of irregular dominance. The ascorbic acid level in the blood of these cases was low and administration of the vitamin in large doses lead to a disappearance of the cyanosis.

Résumé

L'auteur décrit le cas d'un nouveau-né d'origine italienne atteint d'une méthémoglobinémie idiopathique familiale (MIF).

Dans sa famille, et dans une autre sans liens de parenté, le diagnostic de MIF a pu être posé chez 7 des 14 sujets étudiés et supposé chez 2 sujets antérieurement décédés. Tous les membres de ces deux familles atteints par la maladie étaient bleus dès la naissance, mais se portaient bien.

La pathogénèse de cette affection est discutée. La cause semble être un manque de méthémoglobine-réductase érythrocytaire.

Chez tous les malades, le taux de méthémoglobine a pu être ramené à moins de 1 g % par l'administration de vitamine C et l'on a vu parallèlement disparaître la cyanose. La MIF est d'un bon pronostic.

Chez le nouveau-né, la MIF peut en imposer pour une cyanose due à un vice cardiaque congénital. Aussi une cyanose d'origine indéterminée doit-elle faire penser à la possibilité d'un manque en méthémoglobine-réductase ou à une M-hémoglobinopathie.

Resumen

Se describe un caso de « metahemoglobinemia familiar idiopática » en un recién nacido (de origen italiano). En su parentela y en la de otro caso, no relacionado familiarmente con éste, pudimos establecer el diagnóstico de metahemoglobinemia familiar idiopática en 7 de las 14 personas examinadas como también establecer el diagnóstico probable en 2 casos fallecidos anteriormente. Todos los miembros afectos de esta enfermedad nacieron con un color azulado y se encuentran sanos en la actualidad.

Se discute la patogenia del padecer. Como causa se admite un defecto en metahemoglobina-reductasa de los eritrocitos. La metahemoglobinemia pude ser reducida en todos los casos a valores inferiores al 1 % mediante la administración de vitamina C, desapareciendo de modo paralelo la cianosis. La metahemoglobinemia familiar idiopática presenta, en general, un buen pronóstico. En el período de recién nacido comporta dificultades de diagnóstico diferencial en las cardiopatías congénitas cianóticas. En toda cianosis de origen poco claro debe ser sospechada la posibilidad de una deficiencia de la metahemoglobina-reductasa o una metahemoglobinopatía.

Literatur

Baltzan, D. M. and *Sugarmann, H.:* Hereditary cyanosis. Canad. Med. Ass. J. *62:* 348 (1950).

Barcroft, H. et al.: Familial idiopathic methaemoglobinaemia and its treatment with ascorbic acid. Cli. Sci. *5:* 145 (1945).

Betke, K.: Hämoglobinanomalien. Schweiz. Med. Wschr. *88:* 1005 (1958).

— Angeborene und familiäre Hämoglobinanomalien. Mod. Probl. Paed. *3:* 176 (1957).

Betke, K. et al.: Untersuchung einer Familie mit kongenitaler Methämoglobinämie durch Reduktaseinsuffizienz. Dtsch. Med. Wschr. *87:* 2 (1962).

Bock, K.: Über die familiäre Methämoglobinämien, ein Beitrag zur Differentialdiagnostik der Zyanose. Kinderärztl. Praxis *27:* 10 (1959).

Bodo, T.: Über alimentäre Nitrat-Methämoglobinämien im frühen Säuglingsalter. Mschr. Kinderheilk. *103:* 1 (1955).

Bono, G. e *Gamalero, P. C.:* Ulteriore contributo allo studio della cianosi metaemoglobinemica costituzionale. Minerva Ped. *10:* 1 (1958).

Chiaroni, T e *Bonati, T. F.:* Metemoglobinemia congenita familiare. Minerva Med. *44:* 1 (1955).

Codounis, A.: Hereditary methaemoglobinaemia cyanosis. Brit. Med. J. *2:* 368 (1952).

— A genetic study on the hereditary methemoglobinaemia cyanosis. Acta gen. et stat. med. *7:* 131 (1957).

Delfmann, L.: Tödliche Methämoglobinämie durch nitrathaltiges Brunnenwasser. Zbl. Allg. Pathol. Pathol. Anat. *100:* 270 (1959).

Dine, M. S.: Cong. methemoglobinemia in the newborn period. J. Dis. Childr. *92:* 15 (1956).

Drought et al.: Famil. idiopathic methaemoglobinaemia. Brit. Med. J. *2:* 4828 (1953).

Eder, H. A. et al.: Congenital methemoglobinemia. J. Clin. Invest. *28:* 265 (1949).

Ferrant, M.: Methemoglobinemia: 2 cases in newborn infants caused by nitrates in well water. J. Ped. *29:* 585 (1946).

Fischberg, E. H.: Excretion of benzoquinone acetic acid in hypovitaminosis. J. Biol. Chem. *172:* 155 (1948).

Fono, R. et al.: Congenitalis familiaris methaemoglobinaemia. Orv. Hetil. *94:* 22 (1953). Budapest.

François (cit. sec. Hermann): Bull. Acad. Roy. Med. Belgique *4:* 698 (1844-45).

Gamalero, P. C. et *Bono, G.:* Cianosi metaemoglobinemica costitutionale. Min. Ped. *8:* 43 (1956).

Gasul, B. M. et al.: Congenital methemoglobinemia simulating tricuspid atresia. J. amer. med. Ass. *149:* 3 (1952).

Goluboff, N. and *MacFadyen, D. J.:* Methemoglobinemia in an infant. J. Pediat. *47:* 222 (1956).

Graybiel, A. et al.: Report of case of idiopathic congenital methemoglobinemia. Bul. Johns Hopk. Hosp. *76:* 155 (1945).

Heck, W. und *Wolf, H.:* Cyanose durch pathol. Blutfarbstoff (Hämoglobin M). Ann. Paed. *190:* 3 (1958).

Körver, H.: Zyanose durch familiäre Methämoglobinämie. Arch. Kinderheilk. *146:* 231 (1953).

Lees, M. H. and *Jolly, H.:* Severe congenital methaemogl. in an infant. Lancet *II:* 1147 (1957).

Maier, M.: Hämolyse und Hämolyt. Krankheiten (Hans Huber-Verlag, Bern 1950).

Otto, F. und *Pietruschka, G.:* Kongenitale familiäre Hämoglobinämie mit chronischen Augenveränderungen. Zeitschr. ges. Inn. Med. *10:* 23 (1955).

Paul, W. D. and *Kemp, C. R.:* Methemoglobin: normal constituent of blood. Proc. Soc. exper. Biol. Med. *56:* 55 (1944).

Popp, L.: Die bakterielle Komponente in der Genese der Brunnenwasser-Methämoglobinämie bei Säuglingen. Die Med. Welt *6:* 320 (1960).

Richterich, R.: Enzymopathologie (Springer-Verlag, Berlin 1958).

Rumler, W.: Über die Methämoglobinämien. Z. ges. Inn. Med. *15:* 2 (1960).

Saxl, O. et al.: Methemoglobinemie u kojencu. Cas. lék. Cesk. *14:* 436 (1957).

Scott, E. M. and *Hoskins, D. D.:* Hereditary methemoglobinemia in Alaskan Eskimos and Indians. Blood *13:* 795 (1958).

Szanto, I. and *Bódis, I.:* A congenitalis familiaris methaemoglobinaemia. Orv. Hetil. *93:* 35 (Budapest 1954).

Swoboda, W. and *Weippl, G.:* Kongenitale Methämoglobinämie. N. Oesterr. Z. Kinderheilk. *3:* 357 (1958).

Thal, W.: Zur Häufigkeit und Klinik der Brunnenwasservergiftung (Methämoglobinämie) des Säuglings. Med. Klin. *54:* 31 (1959).